

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日:
2005年6月16日(16.06.2005)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 2005/053658 A1

(51) 国际分类号⁷: A61K 9/48, 31/34
(21) 国际申请号: PCT/CN2004/001411
(22) 国际申请日: 2004年12月3日(03.12.2004)
(25) 申请语言: 中文
(26) 公布语言: 中文
(30) 优先权:
200310119336.1 2003年12月5日(05.12.2003) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 石药集团中奇
制药技术(石家庄)有限公司(SHIJIAZHUANG
PHARMA. GROUP ZHONGQI
PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY
(SHIJIAZHUANG) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国河北
省石家庄市中山西路276号, Hebei 050051 (CN).
恩必普药业有限公司(NBP PHARMACEUTICAL
CO., LTD.) [CN/CN]; 中国河北省石家庄市中山西路
276号, Hebei 050051 (CN).

(72) 发明人;及
(75) 发明人/申请人(仅对美国): 李建青(LI, Jianqing) [CN/
CN]; 白敏(BAI, Min) [CN/CN]; 郭文敏(GUO,
Wenmin) [CN/CN]; 陈素锐(CHEN, Surui) [CN/CN];
刘立云(LIU, Liyun) [CN/CN]; 周桂荣(ZHOU,
Guirong) [CN/CN]; 中国河北省石家庄市中山西路
276号, Hebei 050051 (CN).

(74) 代理人: 北京集佳知识产权代理有限公司
(UNITALEN ATTORNEYS AT LAW); 中国北京市
朝阳区建国门外大街22号赛特广场7层 Beijing 100004
(CN).

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护):
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护):
ARIPO(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期
PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: BUTYLPHthalide SOFT GEL CAPSULE AND ITS PREPARATION PROCEDURE

(54) 发明名称: 丁苯酞软胶囊及其制备工艺

(57) Abstract: The present invention discloses a novel dosage form of butylphthalide soft capsule and its preparation procedure. Butylphthalide soft capsule is composed of a coating material and a drug-containing oil. The drug-containing oil is basically composed of butylphthalide and diluent - vegetable oil, wherein the weight ratio of butylphthalide to oil ranges from 1:0~10. The coating material is composed of gelatin, plasticizer and water, wherein the weight ratio of gelatin to plasticizer to water is in the range of 1:0.2~0.4:0.8~0.3. The butylphthalide soft capsule described in this invention can mask the strong and specific flavour of butylphthalide, and overcome the difficulties associated with formulating oily active agents into other oral preparations. The disintegration time of the soft capsule complies with the requirement of Pharmacopoeia of P.R. China.

(57) 摘要

本发明涉及丁苯酞新剂型软胶囊及其制备工艺。丁苯酞软胶囊由囊材和药液油组成, 其中药液油基本由丁苯酞和稀释剂植物油组成, 二者重量比为 1: 0-10。囊材基本由胶料、增塑剂、水组成, 三者重量比例为: 1: 0.2-0.4: 0.8-1.3。本发明所述丁苯酞软胶囊, 掩盖了丁苯酞强烈的特殊香味, 同时克服了油状活性成分制备成其它口服制剂时的困难, 崩解时限符合中国药典要求。

丁苯酞软胶囊及其制备工艺

技术领域

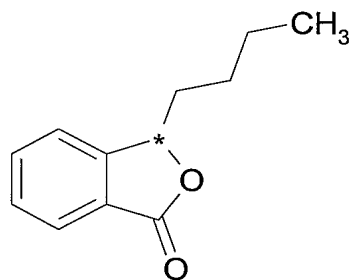
本发明涉及丁苯酞新剂型软胶囊及其制备工艺。

5

背景技术

丁苯酞是芹菜及其籽中主要成分，它既可以从天然植物芹菜籽油中提取直接得到，也可以通过合成获得，在中国专利 98125618.X 中，公开了左旋丁苯酞在制备抗血栓形成及抗血小板凝聚药物中的应用，清楚地表明本品具有调节 NOS-NO-cGMP 系统功能及脑缺血后神经细胞花生四烯酸代谢的作用。在中国专利 93117148.2 中，公开了芹菜甲素在制备预防和治疗哺乳动物或人类脑缺血引起的疾病的药物中的应用，芹菜甲素即为无旋光活性的丁苯酞。本品为油状液体，具有浓烈的芹菜香味，化学结构式如下：

10



15

软胶囊作为一种较新颖的剂型，尤其适合油类活性成分制备成口服制剂，主药在稀释剂中分散均匀，分剂量准确，其外型圆滑，易于吞咽，病人依从性好。

20 发明内容

本发明正是针对丁苯酞特有的理化性质及软胶囊特点，研制开发

出了一种丁苯酞新剂型，即丁苯酞软胶囊。

本发明的目的就是提供一种丁苯酞的软胶囊。

本发明丁苯酞软胶囊由囊材和药液油组成，其中药液油基本是由丁苯酞和稀释剂植物油组成，二者重量比为 1: 0-10，还可以在药液
5 油中加入适宜的抗氧剂二丁基羧基甲苯。

丁苯酞是指其消旋体、左旋体或右旋体，它们均呈油状液体。

植物油可以是麻油、玉米油、花生油、豆油、杏仁油、桃仁油、棉籽油、葵花籽油、橄榄油中的一种或其混合物。

囊材基本由胶料、增塑剂、水组成，三者重量比例为：1: 0.2-0.4:
10 0.8-1.3，还可以在囊材中加入适宜的防腐剂，如尼泊金乙酯或尼泊金甲酯。

胶料可以是明胶、阿拉伯胶中的一种或二者的混合物。

增塑剂可以是甘油、山梨醇中的一种或两者的混合物。

本发明丁苯酞软胶囊可以采用常规的软胶囊制备工艺制得。如手
15 工模压法、旋转模压法或滴制法。一般选用压制法如旋转模压法，使用自动旋转轧囊机，温度控制在 40-50℃之间，使每个软胶囊中含有可药用量的丁苯酞。

本发明选用软胶囊作为丁苯酞的新剂型，可掩盖其强烈的特殊香味，同时克服了油状活性成分制备成其它口服制剂时的困难，且椭圆
20 形软胶囊服用方便，易于吞咽、病人依从性好。

具体实施方式

本发明丁苯酞软胶囊由囊材和药液油组成，其中药液油基本是由丁苯酞和稀释剂植物油组成，二者较好的重量比 1: 1-8，优选重量比

为 1: 2-5, 最佳重量比为 1: 3.5, 药液油中还可以加入占药液油重量 0-0.2% 的二丁基羧基甲苯作为抗氧化剂。

植物油优选花生油、豆油、玉米油、麻油, 最佳为豆油。

囊材基本由胶料、增塑剂、水组成, 其中胶料优选明胶, 其中增

5 塑剂优选甘油。

为更好地说明本发明的技术方案, 特给出以下实施例, 但本发明并不仅限于此。

实施例 1 丁苯酞软胶囊的制备

10 明胶液的制备: 明胶 100g, 甘油 30g, 水 130g 和 200mg 尼泊金乙酯。取明胶加入适量的水使其吸水膨胀。另将甘油、尼泊金乙酯及余下的水置溶胶锅中加热至 70-80℃, 混合均匀, 加入膨胀的明胶搅拌, 熔融, 保温 1-2 小时, 静置, 使泡沫上浮, 刮去上浮的泡沫, 以洁净白布过滤, 保温待用。配成胶液粘度一般为 2.8-3.2 度;

15 药液油的制备: 称取丁苯酞 100g 与澄清的豆油 350g 充分搅匀即得;

压制软胶囊: 将已制好的明胶甘油和丁苯酞装入自动旋转轧囊机中, 温度控制在 40-50℃, 压制出每囊含 450mg 药液油的软胶囊。

药液油按此比例压制的软胶囊, 外形大小适中, 经检验含量均匀
20 度好, 具体结果如下:

样 品	粒 1	粒 2	粒 3	粒 4	粒 5	粒 6	粒 7	粒 8	粒 9	粒 10
含 量 (%)	99.12	98.08	100.02	99.47	99.32	101.38	98.65	98.76	99.25	98.47
含量范 围(%)	98.08-101.38									
标准偏 差(%)	0.93									

实施例 2 丁苯酞软胶囊的制备

其余步骤与实施例 1 相同,只是在药液油的制备步骤中不加任何
5 植物油,最后压制的软胶囊每个包含 100mg 的药液油。

实施例 3 丁苯酞软胶囊的制备

明胶液的制备: 明胶 100g, 甘油 40g、水 120g 和尼泊金乙酯
200mg, 其余明胶液制备步骤与实施例 1 相同;

10 药液油的制备: 称取丁苯酞 225g 与澄清的花生油 225g 充分搅
匀即得;

软胶囊压制: 其余步骤与实施例相同,只是最后压制的软胶囊每
个包含 200mg 的药液油。

药液油按此比例压制软胶囊, 检测结果如下:

样 品	粒 1	粒 2	粒 3	粒 4	粒 5	粒 6	粒 7	粒 8	粒 9	粒 10
含 量 (%)	98.33	96.08	99.42	101.73	94.37	100.31	92.65	98.79	102.01	95.78
含量范 围(%)	92.65-102.01									
标准偏 差(%)	3.14									

实施例 4 丁苯酞软胶囊的制备

其余步骤与实施例 1 相同,只是在药液油的制备步骤中称取丁苯酞 56.25g 与澄清的花生油 393.75g 充分搅匀即得,最后压制的软胶囊每个包含 800mg 的药液油。

药液油按此比例压制软胶囊,检测结果如下:

样 品	粒 1	粒 2	粒 3	粒 4	粒 5	粒 6	粒 7	粒 8	粒 9	粒 10
含 量 (%)	100.03	99.08	99.42	101.73	98.57	100.31	99.55	98.99	100.11	99.98
含量范 围(%)	98.57-101.73									
标准偏 差(%)	0.88									

10 实施例 5 丁苯酞软胶囊的制备

明胶液的制备: 明胶 100g, 甘油 20g、水 80g 和尼泊金乙酯 200mg, 其余明胶液制备步骤与实施例 1 相同;

药液油的制备: 称取丁苯酞 45g 与澄清的花生油 405g 充分搅匀即得;

- 5 软胶囊压制: 其余步骤与实施例相同, 只是最后压制的软胶囊每个包含 1000mg 的药液油。

实施例 6 丁苯酞软胶囊的制备

- 10 其余步骤与实施例 1 相同, 只是在药液油的制备步骤中称取 丁苯酞 90g 与澄清的豆油 360g 充分搅匀即得。最后压制的软胶囊每个包含 500mg 的药液油。

实施例 7 丁苯酞软胶囊的制备

- 15 其余步骤与实施例 1 相同, 只是在药液油的制备步骤中称取丁苯酞 40.91g 与澄清的豆油 409.09g 充分搅匀即得。最后压制的软胶囊每个包含 1100mg 的药液油。

实施例 8 丁苯酞软胶囊的制备

- 20 其余步骤与实施例 1 相同, 只是在药液油的制备步骤中称取丁苯酞 50g 与澄清的豆油 400g 充分搅匀即得。最后压制的软胶囊每个包含 900mg 的药液油。

实施例 9 丁苯酞软胶囊的制备

其余步骤与实施例 1 相同, 只是在药液油的制备步骤中称取丁苯

酞 150g 与澄清的豆油 300g 与 0.45g 抗氧剂二丁基羧基甲苯充分搅匀即得。最后压制的软胶囊每个包含 300.3mg 的药液油。

实施例 10 丁苯酞含量、有关物质以及崩解时限测试

5 检测方法

崩解时限 取实施例 1 制备的样品,按照崩解时限测定法(中国药典 2000 年版二部附录 V A),以稀盐酸(9→1000)1000ml 为溶剂,温度控制在 $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$,升降速度为每分钟 30-32 次,加挡板操作,考察每粒软胶囊完全崩解的时间。崩解时限应不超过 1 小时,应符合
10 规定。

有关物质 按照高效液相色谱法(中国药典 2000 年版二部附录 V D)测定。

测定法 取本品内容物适量,加适量氯仿溶解后,加甲醇定容,并用甲醇稀释制成浓度为每 1ml 含 0.5mg 的供试溶液;另精密称取丁
15 苯酞对照品适量,加甲醇溶解并稀释制成每 1ml 含 15 μg 的对照溶液;精密量取对照溶液 20 μl 注入液相色谱仪,依法测定,调节检测灵敏度,使主成分峰高为满量程的 10-20%;再精密量取供试溶液 20 μl ,同法测定,记录色谱图至主成分色谱峰保留时间的 2 倍,色谱图中如有杂质峰,计算各杂质峰面积总和(除溶剂峰外),不得大于对照溶
20 液面积(3.0%)。

含量测定 按照高效液相色谱法(中国药典 2000 年版二部附录 V D)测定。

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,甲醇-水(65:35)为流动相,流速为 1.0ml/min,检测波长为

280nm, 理论板数丁苯酞峰计算, 应不低于 1500。丁苯酞与杂质的分离度应符合要求。

对照品溶液的制备 取丁苯酞对照品约 50mg, 精密称定, 置 50ml 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5ml 于 50 ml 量瓶中, 甲醇稀至刻度, 即得。

供试品溶液的制备 取装量差异项下的内容物适量(约相当于丁苯酞 50mg), 精密称定, 置 50ml 量瓶中, 加适量氯仿溶解并用甲醇稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5ml 于 50 ml 量瓶中, 甲醇稀至刻度, 即得。

10 测定法 精密量取对照品溶液和供试品溶液各 20 μ l 注入液相色谱仪, 依法测定, 记录色谱图, 按外标法以峰面积计算丁苯酞 ($C_{12}H_{14}O_2$) 含量, 即得。

实验数据如下:

15

20

考察条件		外 观	含量 (%)	有关物质 (%)	崩解时限
环境	时间				
初 始	0 天	黄色透明软胶囊	98.8	0.61	4'50"
加 速 试 验	1 个月	黄色透明软胶囊	98.7	0.66	6'45"
	2 个月	黄色透明软胶囊	99.3	0.63	14'10"
	3 个月	黄色透明软胶囊	98.4	0.62	28'30"
	6 个月	黄色透明软胶囊	99.0	0.58	49'52"
室 温 留 样	1 个月	黄色透明软胶囊	98.6	0.63	5'15"
	3 个月	黄色透明软胶囊	98.8	0.67	8'35"
	6 个月	黄色透明软胶囊	99.4	0.66	9'45"
	12 个月	黄色透明软胶囊	99.1	0.62	17'50"
	18 个月	黄色透明软胶囊	98.5	0.64	27'25"
	24 个月	黄色透明软胶囊	98.5	0.65	29'35"

尽管软胶囊剂型多存在崩解时限随放置时间而延长致使崩解不合格的问题，但本品经加速试验和长期试验结果表明：在加热条件下

5 软胶囊壳老化快，崩解时间变化较明显，但仍小于 60 分钟，符合中国药典 2000 版规定，产品外观、含量、有关物质等各项指标均符合标准规定，有效期可达 2 年。

权 利 要 求

1、一种丁苯酞软胶囊，其特征在于它由囊材和药液油组成，其中药液油基本是由丁苯酞和植物油组成，二者重量比为 1: 0-10。

5 2、按照权利要求 1 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于丁苯酞和植物油的重量比为 1: 1-8。

3、按照权利要求 2 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于丁苯酞和植物油的重量比为 1: 2-5。

10 4、按照权利要求 3 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于丁苯酞和植物油的重量比为 1: 3.5。

5、按照权利要求 1、2、3 或 4 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于植物油选自麻油、玉米油、花生油、豆油、杏仁油、桃仁油、棉籽油、葵花籽油、橄榄油或它们的混合物。

15 6、按照权利要求 1、2、3 或 4 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于丁苯酞包括其消旋体、左旋体或右旋体。

7、按照权利要求 1 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于药液油中还包括占药液油重量 0-0.2%的二丁基羧基甲苯作为抗氧化剂。

8、按照权利要求 1 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于囊材基本由胶料、增塑剂、水组成，三者重量比例为：1: 0.2-0.4: 0.8-1.3。

20 9、按照权利要求 8 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于胶料选自明胶或阿拉伯胶，或明胶和阿拉伯胶的混合物。

10、按照权利要求 8 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于增塑剂选自甘油或山梨醇，或甘油和山梨醇的混合物。

11、按照权利要求 8 所述的丁苯酞软胶囊，其特征在于囊材中还包括防腐剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/001411

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K 9/48, A61K 31/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

China Patnet Documents, Chinese Scientific and Technical Journals

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CA, CNKI, CNPAT and keywords: butylphthalide, gel

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1375288A (ZHOU,Guirong) 23.Oct 2002 (23.10.2002) SEE THE WHOLE DOCUMENT	1-11
A	CN1257706A (CHINESE ACAD MEDICAL SCI INST MEDICAL MA) 28.Jun 2000 (28.6.2000) SEE THE WHOLE DOCUMENT	1-11
A	WO95/00157 A (MOBIUS CONSULTANCY PTY. LTD) 5.Jan 1995 (05.01.1995) SEE THE WHOLE DOCUMENT	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
31.Jan 2005 (31.01.2005)Date of mailing of the international search report
31. MAR 2005 (31.03.2005)Name and mailing address of the ISA/
6,Xitucheng Rd,Jimen Bridge,Haidian District,
Beijing,100088,P.R.China
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer



Telephone No. (86-10)62085085

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2004/001411

CN1375288A	23-10-2002	NONE	
CN1257706A	28-06-2000	NONE	
WO9500157A	05-01-1995	CA2165794A	05-01-1995
		EP0708651A	01-05-1996
		CN1129908A	28-08-1996
		JP9505024T	20-05-1997
		DE69421280D	25-11-1999
		AU691815B	28-05-1998
		PL176595B	30-06-1999
		ZA9404568A	20-03-1995
		NZ267567A	24-10-1997

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2004/001411

A. 主题的分类

IPC 7 A61K 9/48, A61K 31/34

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC 7 A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国科技期刊, 中国专利文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, PAJ, CNKI, CNPAT 和关键词: 丁苯酞, 丁基苯酞, 胶囊, butylphthalide, 3-Butyl-1(3H)-isobenzofuranone, capsule

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN1375288A (周桂荣) 23.10 月 2002 (23.10.2002) 参见全文	1-11
A	CN1257706A (中国医学科学院药物研究所) 28.6 月 2000 (28.6.2000) 参见全文	1-11
A	WO95/00157A (MOBIUS CONSULTANCY PTY LTD (AU)) 5.1 月 1995 (05.01.1995) 参见全文	1-11

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

31.1 月 2005 (31.01.2005)

国际检索报告邮寄日期

31.3 月 2005 (31.03.2005)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

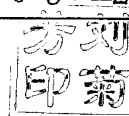
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

刘菊芳

电话号码: (86-10)62085085



国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2004/001411

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1375288A	23-10-2002	无	
CN1257706A	28-06-2000	无	
WO9500157A	5-01-1995	CA2165794A	5-01-1995
		EP0708651A	1-05-1996
		CN1129908A	28-08-1996
		JP9505024T	20-05-1997
		DE69421280D	25-11-1999
		AU691815B	28-05-1998
		PL176595B	30-06-1999
		ZA9404568A	20-03-1995
		NZ267567A	24-10-1997